



PCT

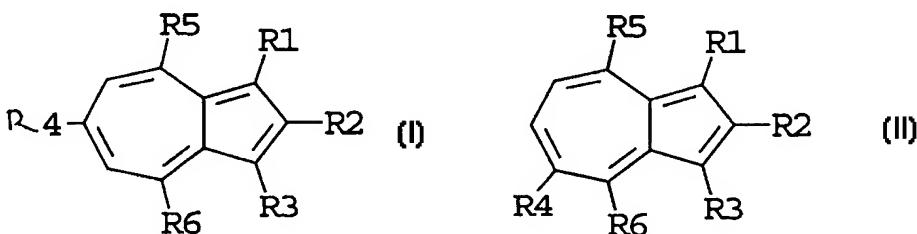
**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro**

**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07C 229/50, 233/52, 233/91, 237/18</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/00355</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Januar 1999 (07.01.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03887			(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Juni 1998 (25.06.98)			
(30) Prioritätsdaten: 97110533.3 27. Juni 1997 (27.06.97)		EP	
(34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist:		AT usw.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).			
(72) Erfinder; und			Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DICKHAUT, Joachim [DE/DE]; Steubenstrasse 54/1, D-69121 Heidelberg (DE). GRAMS, Frank [DE/DE]; In den Alten Wiesen 55, D-68219 Mannheim (DE). HAAG, Rainer [DE/DE]; Stahlbühlring 1, D-68526 Ladenburg (DE).			Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.
(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).			

(54) Title: NOVEL AZULENE DERIVATIVES AND MEDICAMENTS WITH A METALLOPROTEIN-INHIBITING EFFECT CONTAINING SAID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: NEUE AZULERENDERIVATE UND DIESSE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL MIT ARZNEIMITTELN MIT METALLOPROTEININHIBITER WIRKUNG



(57) Abstract

The invention relates to novel azulene derivatives of general formula (I) or (II), wherein R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> have the meaning cited in the description, in addition to the tautomers, enantiomers, diastereomers, racemates and physiologically acceptable salts thereof or esters and substances which are hydrolyzed or metabolized *in vivo* to from compounds of formula (I) or (II). The invention also relates to methods for producing the above-mentioned compounds, to medicaments containing said compounds and to the use of these compounds in the production of medicaments exhibiting a metalloprotein-inhibiting effect.

## (57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Azulenderivate der allgemeinen Formeln (I) bzw. (II), wobei R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, Racemate und physiologisch verträglichen Salze oder Ester und Substanzen, die *in vivo* zu Verbindungen der Formel (I) bzw. (II) hydrolysiert oder metabolisiert werden. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen, Arzneimittel, die solche Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln mit Metalloprotein-inhibierender Wirkung.

### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

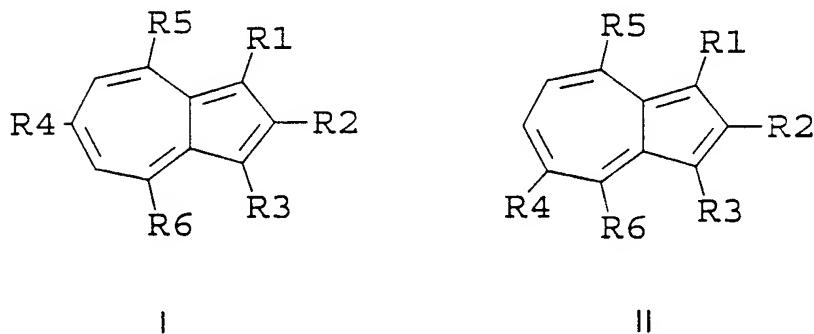
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

<b>AL</b>	Albanien	<b>ES</b>	Spanien	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slowenien
<b>AM</b>	Armenien	<b>FI</b>	Finnland	<b>LT</b>	Litauen	<b>SK</b>	Slowakei
<b>AT</b>	Österreich	<b>FR</b>	Frankreich	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>SN</b>	Senegal
<b>AU</b>	Australien	<b>GA</b>	Gabun	<b>LV</b>	Lettland	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>AZ</b>	Aserbaidschan	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tschad
<b>BA</b>	Bosnien-Herzegowina	<b>GE</b>	Georgien	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbados	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>BE</b>	Belgien	<b>GN</b>	Guinea	<b>MK</b>	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	<b>TM</b>	Turkmenistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Griechenland	<b>ML</b>	Mali	<b>TR</b>	Türkei
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>MN</b>	Mongolei	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>BJ</b>	Benin	<b>IE</b>	Irland	<b>MR</b>	Mauritanien	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brasilien	<b>IL</b>	Israel	<b>MW</b>	Malawi	<b>UG</b>	Uganda
<b>BY</b>	Belarus	<b>IS</b>	Island	<b>MX</b>	Mexiko	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von Amerika
<b>CA</b>	Kanada	<b>IT</b>	Italien	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>CF</b>	Zentralafrikanische Republik	<b>JP</b>	Japan	<b>NL</b>	Niederlande	<b>VN</b>	Vietnam
<b>CG</b>	Kongo	<b>KE</b>	Kenia	<b>NO</b>	Norwegen	<b>YU</b>	Jugoslawien
<b>CH</b>	Schweiz	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>NZ</b>	Neuseeland	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik Korea	<b>PL</b>	Polen		
<b>CM</b>	Kamerun	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CN</b>	China	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>RO</b>	Rumänien		
<b>CU</b>	Kuba	<b>LC</b>	St. Lucia	<b>RU</b>	Russische Föderation		
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Sudan		
<b>DE</b>	Deutschland	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Schweden		
<b>DK</b>	Dänemark	<b>LR</b>	Liberia	<b>SG</b>	Singapur		

5 NEUE AZULENDERIVATE UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL MIT ARZNEIMITTELN MIT METALLOPROTEININHIBITER WIRKUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Azulenderivate der allgemeinen Formel I bzw.  
II.

10



wobei

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> einzeln oder unabhängig voneinander

Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, ein gerader oder verzweigter,

15 gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest mit 1-15 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrfach substituiert sein kann, eine Alkoxy-, Alkylamino-, Di-Alkylamino-, Alkylmercacho-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkenyloxy-, Alkenylmercacho-, Alkinyloxy-, Alkinylmercacho-, Alkylcarbonylamino-, Di-N-Alkylcarbonylamino-, Alkylaminocarbonyl-, Formyl-

20 , Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxy-carbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkyloxycarbonylalkyl, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxycarbonylalkyl-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azidogruppe, Phenyl, oder Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig voneinander substituiert sein kann, einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem bedeuten,

R<sub>4</sub> im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formel I

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CH(OR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, CH(SR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub>,  
C(O)R<sub>10</sub>,

5

im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formel II

R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CH(OR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, CH(SR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub>,  
C(O)R<sub>10</sub>,

10 n die Zahl 0 oder 1

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> einzeln und unabhängig voneinander

Wasserstoff, ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest mit 1-15 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrfach substituiert

15 sein kann, eine Alkoxy-, Alkylamino-, Di- Alkylamino-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkenyloxy-, Alkenylmercapto-, Alkinyloxy-, Alkinylmercapto-, Alkylcarbonylamino-, Di- -Alkylcarbonylamino-, Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkyloxycarbonyl-  
20 alkyl, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxycarbonylalkyl-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azidogruppe, Phenyl, oder Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig voneinander substituiert sein kann, einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem,

25

R<sub>7</sub>,

Carboxyl-, Carboxoureido-, Alkoxycarbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxy- carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyl- oxycarbonylalkyl-, N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-Alkoxyaminocarbonyl-, N-Alkyl-N-

30 Hydroxyaminocarbonyl-, N-Alkyl-N-Alkoxyaminocarbonyl-, Mercapto-,

Alkylmercapto-, Phenylmercapto-, Pyridylmercapto, Halogen-, Dihydroxyboryl-, Di-Alkoxyboryl-, Sulfonsäure-, Phosphonsäure-, Barbitursäure-,

R<sub>8</sub>

Wasserstoff, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Thiophenyl-,

5 Alkoxycarbonyl-,

und

R<sub>9</sub>

Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, Alkyl bedeutet,

und

10 R<sub>10</sub>

Wasserstoff, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxy- carbonylalkyl-, N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-Alkoxyaminocarbonyl-, N-Alkyl-N- Hydroxyaminocarbonyl-, N-Alkyl-N-Alkoxyaminocarbonyl- bedeutet

15

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, Racemate und physiologisch verträglichen Salze oder Ester und Substanzen, die *in vivo* zu Verbindungen der Formel I bzw. II hydrolysiert oder metabolisiert werden.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen,

20 Arzneimittel, die solche Verbindungen enthalten sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln.

In Verbindungen der allgemeinen Formel I und II muß mindestens einer der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> oder R<sub>6</sub> ungleich Wasserstoff sein.

25

Einige Verbindungen der allgemeinen Formel I ,bei denen R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>7</sub> Ethoxy- carbonyl bedeuten, sind in *Chem. Ber.* 1986, 2272 bzw. 2956 beschrieben. Eine weitere Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Ethoxycarbonyl- und R<sub>4</sub> Dimethylaminocarbonylthio- bedeuten, findet sich in *Tetrahedron Lett.*

30

1989, 6345.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II, bei der R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> *tert.* Butyl- und der Rest R<sub>4</sub> Sulfonyl- bedeuten, ist beschrieben in *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1985, 25. Azulen-1,7-dicarbonsäure-7-ethylester-1-methylester und Azulen-1,5-dicarbonsäure-5-ethylester-1-methylester werden in *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1957, 145 erwähnt. Für keine dieser Substanzen sind pharmakologische Wirkungen beschrieben.

Überraschenderweise sind Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II Inhibitoren von Metalloproteinen.

Metalloproteine spielen in vielen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen eine große Rolle. Die Metalloproteine werden entsprechend ihrer Substrate in verschiedene Gruppen aufgeteilt. Viele Metalloproteine hydrolyseren Proteine (Metalloproteasen), andere wiederum spalten Estergruppen (z.B. Phosphodiesterasen). Beispiele für Metalloproteasen sind das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) und die neutrale Endopeptidase (NEP, EC 3.4.24.11), die am Metabolismus einer Reihe von blutdruckregulierenden Peptiden (z. B. Angiotensin I und ANF (atrial natriuretic factor)) beteiligt sind. ACE katalysiert die Spaltung des Angiotensin I zu dem blutdrucksteigernden Angiotensin II. NEP ist für den Abbau des vasodilatierenden Peptids ANF verantwortlich. Das Endothelin Converting Enzyme (ECE) spaltet das endogene, inaktive big-Endothelin zu dem effektiven Vasokonstriktor Endothelin-1, einem aus 21 Aminosäuren bestehenden Peptid. Die Inhibierung dieses Enzyms hat eine große therapeutische Bedeutung zur Behandlung des Bluthochdrucks, der Herzinsuffizienz, des Nierenversagens und des Schlaganfalls. BMP-1 (bone morphogenic factor 1) wurde als Metalloprotease erkannt, die bei der Umwandlung von Procollagen in fibrilläres Collagen eine Rolle spielt. Inhibitoren dieses Enzyms sind für die Behandlung von Fibrosen und sklerotischen Prozessen geeignet und können auch die Narbenbildung bei der Wundheilung günstig beeinflussen. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 5127; *Science* 1996, 271, 360).

Während Inhibitoren des ACE bereits therapeutisch angewandt werden (z. B. Captopril, Enalapril, (*Exp. Opin. Ther. Pat.* 1996, 6, 1147), sind für die Metalloproteasen wie NEP, ECE bisher keine klinisch verwendbaren Wirkstoffe bekannt, die frei von unerwünschten Nebenwirkungen und oral verfügbar sind. (Literaturübersichten: NEP:

5 *Pharmacol. Rev.* 1993, 45, 87; ECE: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 2317, zit. Lit. zu Inhibitoren vom Phosphoramidontyp. Für das BMP-1 sind bisher noch keine niedermolekularen Inhibitoren bekannt.

Eine andere Gruppe der Metalloproteasen ist die der Matrixmetalloproteasen (MMPs).

In normalem Gewebe besteht ein Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau der extra-

10 zellulären Matrix. Die extrazelluläre Matrix wird von wenigstens drei Gruppen Proteasen, nämlich den Collagenasen, Gelatinasen und den Stromelysinen abgebaut.

Normalerweise sorgen spezifische Inhibitoren dieser Enzyme, wie z.B.  $\alpha_2$ -Makroglobulin und TIMP (tissue inhibitor of metalloproteases) dafür, daß kein übermäßiger Abbau der extrazellulären Matrix stattfindet. Eine verwandte Gruppe von Proteasen ist die der Adamalysine, mit dem TNF- $\alpha$  converting enzyme (TACE) (Moss et al., *Nature* 1996, 385, 733).

Wenigstens 11 verschiedene und doch sehr homologe Matrixmetalloproteininasen wurden charakterisiert, darunter die interstitial fibroblast collagenase (MMP-1, HFC), die neutrophile Collagenase (MMP-8, HNC), zwei Gelatinasen, Stromelysine (z.B. HSL-1)

20 und Matrilysin (Birkedal-Hansen, H., Moore, W.G.I., Bodden, M.K. Windsor, L.J., Birkedahl-Hansen, B., DeCarlo, A., Engler, J.A., *Critical Rev. Oral Biol. Med.* 1993, 4, 197-250). Diese Proteininasen teilen eine Reihe struktureller und funktionaler Eigen- schaften, unterscheiden sich allerdings in ihrer Substratspezifität. Nur HNC und HFC spalten natives triple-helikales Collagen der Typen I, II und III. Dabei entstehen

25 Fragmente von 3/4 und 1/4 der ursprünglichen Länge. Durch diesen Abbau wird der Schmelzpunkt des Collagens erniedrigt. Anschließend kann es durch andere matrix- abbauende Enzyme angegriffen werden.

Der unkontrollierte exzessive Abbau dieser Matrices ist für viele pathologische Erscheinungsbilder, wie z.B. rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Multiple Sklerose, Tumor

30 Metastasierung, Cornea Ulzerationen, Inflammatorische Prozesse und verschiedene Erkrankungen der Knochen und Zähne, typisch.

Die Pathogenese dieser Krankheiten sollte durch die Gabe von Metalloproteinaseinhibitoren positiv beeinflußt werden. In der Literatur finden sich inzwischen einige solche Verbindungen (eine Übersicht findet sich z.B. bei Nigel R. A. Beeley et al., Curr. Opin. Ther. Patents 4 (1), 7 (1994)). Dabei handelt es sich vor allem um Peptide mit einem Hydroxamsäure-, Thiol- oder Phosphinrest als zinkbindende Gruppe (unter anderem z.B. WO-A-9209563 von Glycomed, EP-A-497192 von Hoffmann-LaRoche, WO-A-489577 von Celltech, EP-A-320118 von Beecham, US-A-4595700 von Searle).

Phosphodiesterasen (PDEs) sind eine Gruppe von Proteinen, die regulativ wirkende cyclische Nukleotide (cAMP bzw. cGMP) in der Zelle zu den inaktiven Mononukleotiden hydrolyseren. Die Verteilung der PDE-Isoenzyme auf einzelne Zelltypen unterscheidet sich. So findet sich in Monozyten/Makrophagen, den Zellen, die die Hauptmenge an proinflammatorischem Tumor Nekrose Faktor ( $TNF\alpha$ ) synthetisieren, ganz vorrangig die Isoform PDE4. Für dieses Enzym wurde eine Zink-bindende Domäne im katalytischen Zentrum nachgewiesen und zudem ist seine Aktivität abhängig von zweiwertigen Kationen ( J. Biol. Chem. 1994, 269, 22477 ). Rolipram hemmt die PDE4 und bewirkt dadurch eine Hemmung der Synthese von  $TNF\alpha$  in vitro und in vivo ( J. Med. Chem. 1998, 41, 266 ). Die weitere Entwicklung von Rolipram ist durch massive Nebenwirkungen jedoch stark beeinträchtigt ( Pharmacol. Toxicol. 1996, 78, 44 ). PDE-Inhibitoren, die aufgrund eines selektiveren Wirkprofils eine bessere Verträglichkeit besitzen, können eine große Rolle als Inhibitoren der  $TNF\alpha$ -Synthese spielen. Zudem können PDEs durch die Erhöhung zellulären cAMPs die glatte Muskulatur in den Bronchien weit stellen, was bei der Behandlung von Asthma therapeutisch mit z.B. Theophyllin genutzt wird.

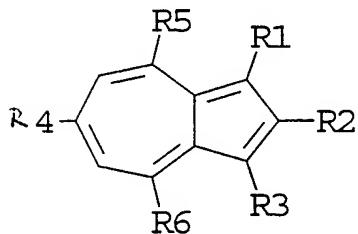
$TNF\alpha$  ist ein proinflammatorisches Zytokin, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen pathogenetische Bedeutung besitzt. Klinisch wurde in einer multizentrischen, randomisierten Doppel-Blind-Studie von Elliot et al. in Lancet 344, 1105 - 1110 (1994) gezeigt, daß ein neutralisierender Antikörper gegen  $TNF\alpha$  eine schnelle und ausgeprägte Besserung der Krankheitssymptome bei Patienten mit rheumatoïden Arthritis bewirken. Mittlerweile wurden von van Dullemen et al. in Gastroentero-

logy 109, 129 - 135 (1995) klinische Daten publiziert, die eine therapeutische Wirkung solcher Antikörper bei Patienten mit Morbus Crohn belegen. Weiterhin wurde tierexperimentell gezeigt, daß Rolipram, das ebenfalls die Synthese von TNF $\alpha$  blockiert, in Tiermodellen für die Multiple Sklerose sehr gut wirksam ist. Thalidomid, eine weitere 5 TNF $\alpha$ -hemmende Substanz, wird klinisch zur Behandlung von chronischer Graft versus Host-Erkrankung, bei der Behandlung von Lepra nodulare, und von Patienten mit Lupus erythematoses eingesetzt. Zudem wurde für diese Substanz gezeigt, daß sie die Proliferation von HIV unterdrückt.

10 Bei folgenden Krankheitsbildern scheint TNF $\alpha$  von direkter pathogenetischer Bedeutung zu sein:  
Degenerative Gelenkerkrankungen, rheumatoide Arthritis, Entzündung, Allergie, ARDS, Asthma, Herzinfarkt, Chronische Herzinsuffizienz, HIV-Infektion, Morbus Crohn, Ulzerative Colitis, Psoriasis, Dermatitis, Actinokeratose, Vaskulitiden, 15 septischer Schock, Transplantatabstoßung, Multiple Sklerose, Ulzera, Diabetes, chronische Graft versus Host-Erkrankung, Lepra und andere Infektionskrankheiten, Lupus Erythematoses, Paradontose und bei anderen Erkrankungen.

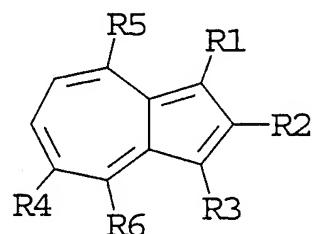
Der klinische Einsatz von monoklonalen Anti- TNF $\alpha$ -Antikörpern kann nur parenteral 20 erfolgen. Das Arzneimittel ist teuer herzustellen und erfordert eine aufwendige Vertriebslogistik (Kühlkette, Lagerung, Verfallzeit, etc.). Zudem wird bei 50 % der Patienten, die zwischen 2 und 4 Injektionen bekommen haben, das Auftreten neutralisierender HACAs (Human anti-chimeric antibodies) festgestellt. Dies führt dazu, daß die beschwerdefreien Phasen immer kürzer werden. Die Entwicklung von Rolipram 25 als Anti-TNF $\alpha$ -Therapieprinzip ist durch dessen emetische Wirkung beeinträchtigt. Die teratogenen Nebenwirkungen von Thalidomid und die schwache TNF $\alpha$ -Blockade lassen eine klinische Entwicklung dieser Substanz ebenfalls schwierig erscheinen.  
Überraschenderweise sind Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II Inhibitoren von Metalloproteinen, insbesondere von TNF $\alpha$ .

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II, die Gegenstand der Erfindung sind, sind im folgenden näher beschrieben. Die Erfindung betrifft Substanzen der allgemeinen Formeln I und II,



5

I



II

wobei

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> einzeln oder unabhängig voneinander

- 10 Wasserstoff, Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Thio-, ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest mit 1-15 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrfach Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Thio-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercaptopo-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercaptopo-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-oxycarbonyl-, Carboxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-,
- 15 20 Benzyloxy-, Phenylmercapto-, Phenyloxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluor-methyl-, Azido-, Formylamino-, oder Phenyl- substituiert sein kann,

eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-mercaptopo-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercaptopo-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercaptopo-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Carboxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Nitro-, Cyano-,  
5 Halogen-, Trifluormethyl-, Azidogruppe,

Phenyl, oder Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig voneinander durch Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsufonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercapto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Carboxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Benzylloxy-, Phenylmercapto-, Phenyloxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azido-, Formylamino-, Carboxy- oder Phenyl- substituiert sein kann,  
10  
15

einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem darstellen kann, wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert sein können.  
20

25 R<sub>4</sub> bedeutet im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formel I  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CH(OR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, CH(SR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub> oder C(O)R<sub>10</sub>,

im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formel II  
30 R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CH(OR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, CH(SR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub> oder C(O)R<sub>10</sub>.

n die Zahl 0 oder 1

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> bedeuten einzeln und unabhängig voneinander

5 Wasserstoff, einen geraden oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-15 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrfach Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercapto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Carboxy- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Benzyloxy-, Phenylmercapto-, 15 Phenoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azido-, Formylamino-, oder Phenyl- substituiert sein kann,

eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- mercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-

20 Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercapto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- Alkinylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Carboxy- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy- 25 carbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe,

Phenyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig voneinander durch Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl-,

30 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercapto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy- carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Carboxy- C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Benzyloxy-, Phenylmercapto-,  
 5 Phenoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azido-, Formylamino-, Carboxy- oder Phenyl- substituiert sein kann,

einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem darstellen kann,  
 10 wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert sein können.

R<sub>7</sub> symbolisiert einen

Carboxyl-, Carboxoureido-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>2</sub>- C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oxycarbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, N-Hydroxyamino- carbonyl-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyaminocarbonyl-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyaminocarbonyl-, Mercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, Phenylmercapto-, Pyridylmercapto, Halogen-, Dihydroxyboryl-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyboryl-  
 20 , Sulfonsäure-, Phosphinsäure-, Phosphonsäure-, oder Barbitursäurerest.

R<sub>8</sub> stellt

Wasserstoff, oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy- carbonyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Thiophenylrest dar.

25

R<sub>9</sub> bedeutet Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl.

R<sub>10</sub> bedeutet

Wasserstoff, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>2</sub>- C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- Alkenyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, N-

Hydroxyaminocarbonyl-,  $N$ -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyaminocarbonyl-,  $N$ -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- $N$ -  
Hydroxyaminocarbonyl-,  $N$ -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- $N$ -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyaminocarbonyl-,

Ein aliphatischer Rest bedeutet einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen

5 Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest mit 1-15, vorzugsweise 1-10  
Kohlenstoffatomen, wie z. B. der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, *sec*-  
Butyl-, *tert*-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Oktyl-, Nonyl-, Decyl-, Cyclopropyl-  
, Cyclobutyl-, Cyclohexylrest. Ungesättigte Reste sind z. B. der Vinyl-, Allyl-,  
Dimethylallyl-, Butenyl-, Isobutetyl-, Pentenyl-, Ethinyl- oder Propinylrest.

10

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylreste in C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkymercaptopo-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsufonyl-,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl-,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Carboxy- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>--

15 alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>-alkyl-, bedeuten geradkettige, verzweigte oder cyclische Reste. Bevorzugt sind  
die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, *sec*- oder *tert*-Butyl-, Pentyl-,  
Hexyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclohexyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy-,  
Isopropyloxy-, Butyloxy-, *sec*-Butyl-, *tert*-Butyloxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxy-

20 carbonyl-, Propyloxycarbonyl-, Butyloxycarbonyl-, Carboxymethyl-,  
Carboxyethyl-, Carboxypropyl-, Methoxycarbonylethyl-, Ethoxycarbonylethyl-,  
Methoxycarbonylpropyl-, Ethoxycarbonylpropyl-, Carboxymethoxy-,  
Carboxyethoxy-, Carboxypropyloxy-, Methoxycarbonylmethoxy-,  
Ethoxycarbonylethoxy-, Propoxycarbonylmethoxy-, Methoxycarbonylethoxy-,  
25 Ethoxycarbonylethoxy-, Aminomethyl-, Aminoethyl-, Aminopropyl-, Methylmer-  
capto-, Ethylmercaptopo-, Propylmercaptopo-  
gruppe.

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- Alkenyl- und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- Alkinylreste in C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkenyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercaptopo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercaptopo-,

30 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-  
carbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, bedeuten gerad-

kettige, verzweigte oder cyclische Reste. Bevorzugt sind die Vinyl-, Propenyl-, Butenyl-, Pentenyl-, Hexenyl-, Ethinyl-, Propargyl-, Vinyloxy-, Allyloxy-, Propargyloxy-, Allyloxycarbonyl-, Propargyloxycarbonyl-,  
Allyloxycarbonylmethyl-, Allyloxycarbonylethyl-, Allyloxycarbonylpropyl-,  
5 Propargyloxycarbonylmethyl-, Propargyloxycarbonylethyl- und die  
Propargyloxycarbonylpropylgruppe.

Ein carbocyclischer Ring mit 7-15 C-Atomen kann mono-, bi- oder tricyclisch sein und pro Ring jeweils 5-7 C-Atome aufweisen. Dieser Ring kann aromatisch 10 oder ganz oder teilweise gesättigt sein. Bevorzugt sind der Naphtyl-, Anthracenyl-, Phenanthrenyl-, Fluorenyl-, Indenyl-, Acenaphthylenyl-, Norbornyl-, Adamantyrling oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenylgruppe. Der carbocyclische Ring kann darüberhinaus 1-3 fach substituiert sein, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ein gerader oder verzweigter, gesättigter 15 oder ungesättigter aliphatischer Rest mit 1-9 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsufonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercapto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
20 Alkylamino carbonyl-, Carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy carbonyl-, Carboxy- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy carbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy carbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Benzyloxy-, Phenylmercapto-, Phenyloxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azido-,  
25 Formylamino-, oder Phenyl- sein können.

Unter einem heterocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Ringsystem versteht man ein gesättigtes oder ungesättigtes Ringsystem mit 5 bis 7 Ringgliedern, welches 1-3 gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff 30 oder Schwefel enthält, wie z.B. das Pyridin-, Pyrimidin-, Pyridazin-, Pyrazin-, Triazin-, Pyrrol-, Pyrazol-, Imidazol-, Triazol-, Thiazol-, Oxazol-, Isoxazol-,

Oxadiazol-, Furazan-, Furan-, Thiophen-, Indol-, Chinolin-, Isochinolin-,  
Cumaron-, Thionaphten-, Benzoxazol-, Benzthiazol-, Indazol-, Benzimidazol-,  
Benztriatol-, Chromen-, Phtalazin-, Chinazolin-, Chinoxalin-, Methylen-  
dioxybenzol-, Carbazol-, Acridin-, Phenoxazin-, Phenothiazin-, Phenazin-, oder  
5 Purinsystem, wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyclen  
partiell oder vollständig hydriert sein können. Das heterocyclische System kann  
darüberhinaus ein oder mehrfach substituiert sein, wobei die Substituenten  
unabhängig voneinander ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder  
ungesättigter aliphatischer Rest mit 1-9 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-,  
10 Amino-, Mercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsfonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercapto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-,  
, Carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
15 Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Carboxy- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkinyloxycarbonyl- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Benzyloxy-, Phenylmercapto-, Phenyloxy-,  
Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azido-, Formylamino-, oder Phenyl-  
sein können. Bevorzugt sind Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin,  
20 Hexahydroazepin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Tetrahydrothiophen, 4,5-  
Dihydroimidazol, Pyrrol, Imidazol, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, 1*H*-Azepin,  
3*H*-Azepin, 1,2-Diazepin, 1,4-Diazepin, Furan, Thiophen, Oxazol, Isoxazol,  
Thiazol, Isothiazol, Pyrazol, Pyrrolidinon, Imidazolidinon, Piperidinon, Indol,  
Purin, Chinolin und Isochinolin.  
25 Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. II, in  
denen R<sub>1</sub> und/oder R<sub>3</sub> einen Carboxyl- oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonylrest  
bedeutet, R<sub>2</sub> Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino  
bedeutet, R<sub>4</sub> gleich (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub> mit n gleich 0, R<sub>7</sub> gleich N-Hydroxyamino-  
carbonyl, R<sub>7</sub> gleich Carboxyl, R<sub>7</sub> gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl bedeutet, R<sub>4</sub> gleich  
30 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> mit n gleich 0, R<sub>7</sub> gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl und R<sub>8</sub> gleich C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, R<sub>7</sub> Carboxoureido und R<sub>8</sub> Alkoxycarbonyl bedeutet und R<sub>5</sub>

und/oder R<sub>6</sub> bevorzugt Wasserstoff bedeuten. Bevorzugte Substituenten für R<sub>1</sub> und/oder R<sub>3</sub> sind der Carboxyl-, Carbonsäureethyl- sowie Carbonsäuretertbutylester.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch neue Verbindungen der Formel I bzw. II, in denen R<sub>4</sub> Wasserstoff oder Halogen bedeutet, wenn R<sub>1</sub> und/oder R<sub>3</sub> einen Carbonsäuretertbutylester oder einen Carbonsäuretertbutylethylester bedeuten und die anderen Substituenten die angegebene Bedeutung haben.

10 Unter den physiologisch verträglichen Salzen der allgemeinen Formel I bzw. II versteht man beispielsweise Formiate, Acetate, Caproate, Oleate, Lactate oder Salze von Carbonsäuren mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder Salze von Dicarbonsäuren und Tricarbonsäuren wie Citrate, Malonate und Tartrate oder Alkansulfonate mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder p-Toluolsulfonate oder

15 Salicylate oder Trifluoracetate oder Salze von physiologisch verträglichen Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure. Die Verbindungen der Formel I bzw. II mit freier Carboxylgruppe können auch Salze mit physiologisch verträglichen Basen bilden. Beispiele solcher Salze sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und

20 Alkylammoniumsalze, wie das Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Tetramethylammoniumsalz.  
Zu reinen Enantiomeren der Verbindungen der Formel I bzw. II kommt man entweder durch Racematspaltung (über Salzbildung mit optisch aktiven Säuren oder Basen), oder indem man in die Synthese optisch aktive Ausgangsstoffe einsetzt.

25 Die Verbindungen der Formel I bzw. II können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge der Herstellung erfolgen oder allmählich als Folge hygrokopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I bzw. II auftreten.

Verbindungen der Formel I bzw. II können in flüssiger, fester oder in Form von Aerosolen oral, enteral, parenteral, topisch, nasal, pulmonal oder rectal in allen üblichen nichttoxischen pharmazeutisch akzeptierten Trägermaterialien, Adjuvanten und Zusätzen verabreicht werden. Der Begriff parenteral umfaßt dabei

5 subcutane, intravenöse und intramuskuläre Zufuhr oder Infusionen. Orale Applikationsformen sind z.B. in W.A. Ritschel, Die Tablette, 1966, Aulendorf, beschrieben und können z.B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Elixiere etc. sein, die einen oder mehrere Zusätze aus den folgenden Gruppen enthalten können, wie z.B. Geschmacksstoffe, Süßstoffe,

10 Farbstoffe und Konservierungsmittel. Orale Applikationsformen enthalten den wirksamen Bestandteil zusammen mit nichttoxischen, pharmazeutisch akzeptierten Trägermaterialien, die zur Herstellung von Tabletten, Kapseln, Dragees usw. geeignet sind, wie z.B. Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat; Stärke, Mannit, Methylcellulose,

15 Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Erdnußöl, Olivenöl, Paraffin, Miglyol, Gelatine, Agar-Agar, Magnesiumstearat, Bienenwachs, Cetylalkohol, Lecithin, Glycerol, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Tabletten, Kapseln, Dragees usw. können mit einem entsprechenden Überzug, wie

20 z.B. Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat versehen werden, so daß unerwünschte Nebenwirkungen im Magen verhindert werden, oder es durch die verzögerte Absorption im Gastrointestinaltrakt zu einer längeren Wirkungsdauer kommt. Als Injektionsmedium kommen vorzugsweise sterile injizierbare wäßrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen zur Anwendung, welche die üblichen

25 Zusätze, wie Stabilisierungsmittel und Lösungsvermittler enthalten. Derartige Zusätze können z.B. Wasser, isotonische Kochsalzlösung, 1,3-Butandiol, Fettsäuren (wie Ölsäure), Mono- und Diglyceride, oder Miglyol sein. Für die rectale Anwendung können alle geeigneten nicht irritierenden Zusätze verwendet werden, die bei normalen Temperaturen fest und bei Rectaltemperatur flüssig

30 sind, wie z. B. Kakaobutter und Polyethylenglykol. Für die Anwendung als Aerosol kommen die pharmazeutisch üblichen Trägermedien zur Anwendung. Für

den äußerlichen Gebrauch finden Cremes, Tinkturen, Gele, Lösungen oder Suspensionen usw. mit den pharmazeutisch üblichen Zusätzen Anwendung. Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichende

5 Dosis wirksamer Substanz liegt bei 0.01 mg bis ungefähr 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht und kann auf einmal oder mehrere Male verteilt appliziert werden.

10 Besonders bevorzugt sind außer den in den Beispielen aufgeführten Verbindungen die folgenden Verbindungen:

- 1) 2-Amino-6-methylcarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 2) 2-Acetylamino-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 15 3) 2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 4) 2-Acetylamino-6-mercaptomethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 5) 2-Acetylamino-6-phosphonomethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 6) 2-Acetylamino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 7) 2-Acetylamino-6-(hydroxy-isopropyl-phosphinoylmethyl)-azulen-1,3-dicarbon-  
20 säuredimethylester
- 8) 2-Acetylamino-6-[(formyl-hydroxy-amino)-methyl]-azulen-1,3-dicarbonsäure-  
dimethylester
- 9) 2-Acetylamino-6-(2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-ylmethyl)-azulen-1,3-  
dicarbonsäuredimethylester
- 25 10) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-  
dicarbonsäurediethylester
- 11) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-  
dicarbonsäurediethylester
- 12) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-mercaptomethyl-azulen-1,3-dicarbon-  
30 säurediethylester

- 13) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-phosphonomethyl-azulen-1,3-dicarbon-säurediethylester
- 14) 6-Carboxymethyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester
- 5 15) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-(hydroxy-isopropyl-phosphinoylmethyl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester
- 16) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-[(formyl-hydroxy-amino)-methyl]-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester
- 10 17) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-(2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl-methyl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester
- 18) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-methoxycarbonylmethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 19) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 15 20) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-mercaptomethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 21) 3-Butyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 20 22) 3-Butyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 23) 3-Butyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-mercaptomethyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 24) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-methoxycarbonylmethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 25 25) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 26) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-mercaptomethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 30 27) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-hexyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

28) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-hexyl-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

29) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-hexyl-6-mercaptomethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

5 30) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-isobutyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

31) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-isobutyl-azulen-1-carbonsäureethylester

32) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-isobutyl-6-mercaptomethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

10 33) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-methoxycarbonylmethyl-3-(3-methylbutyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

34) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-(3-methylbutyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

15 35) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-mercaptomethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

36) 2-Acetylamino-6-methoxycarbonylmethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester

37) 2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester

20 38) 2-Acetylamino-6-mercaptomethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester

39) 2-Acetylamino-3-butyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

40) 2-Acetylamino-3-butyl-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

41) 2-Acetylamino-3-butyl-6-mercaptomethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

42) 2-Acetylamino-6-methoxycarbonylmethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester

25 43) 2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester

44) 2-Acetylamino-6-mercaptomethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester

45) 2-Acetylamino-3-hexyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

46) 2-Acetylamino-3-hexyl-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

30 47) 2-Acetylamino-3-hexyl-6-mercaptomethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

48) 2-Acetylamino-3-isobutyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

49) 2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-isobutyl-azulen-1-carbonsäureethylester

5 50) 2-Acetylamino-3-isobutyl-6-mercaptomethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

51) 2-Acetylamino-6-methoxycarbonylmethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

52) 2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

10 53) 2-Acetylamino-6-mercaptomethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

54) 6-Methoxycarbonylmethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester

55) 6-Hydroxycarbamoylmethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester

56) 6-Mercaptomethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester

15 57) 3-Butyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

58) 3-Butyl-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

59) 3-Butyl-6-mercaptomethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

60) 6-Hydroxycarbamoylmethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester

61) 6-Mercaptomethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester

20 62) 3-Hexyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

63) 3-Hexyl-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

64) 3-Hexyl-6-mercaptomethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

65) 3-Isobutyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

66) 6-Hydroxycarbamoylmethyl-3-isobutyl-azulen-1-carbonsäureethylester

25 67) 3-Isobutyl-6-mercaptomethyl-azulen-1-carbonsäureethylester

68) 6-Methoxycarbonylmethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

69) 6-Hydroxycarbamoylmethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

70) 6-Mercaptomethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

71) 6-Methoxycarbonylmethyl-3-propoxy-azulen-1-carbonsäureethylester

30 72) 6-Hydroxycarbamoylmethyl-3-propoxy-azulen-1-carbonsäureethylester

73) 6-Mercaptomethyl-3-propoxy-azulen-1-carbonsäureethylester

74) 2-(4-Butoxy-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-yl)-acetamide  
75) 3-(4-Butoxy-1-carbamoylmethyl-azulen-6-yl)-*N*-hydroxy-*N*-methyl-propionamide  
76) (4-Butoxy-1-carbamoylmethyl-azulen-6-ylmethyl)-phosphonsäurediethylester  
77) 2-(4-Butoxy-azulen-6-yl)-*N*-hydroxy-acetamide  
5 78) (4-Butoxy-azulen-6-yl)-essigsäure  
79) 3-(4-Butoxy-azulen-6-yl)-*N*-hydroxy-*N*-methyl-propionamide  
80) (4-Propoxy-azulen-6-yl)-essigsäure  
81) (4-Pentyloxy-azulen-6-yl)-essigsäure  
82) (4-Butoxy-1-carbamoylmethyl-azulen-6-ylmethyl)-phosphonsäure  
10 83) (4-Butoxy-1-carbamoylmethyl-azulen-6-ylmethyl)-phosphonsäurediethylester  
84) (4-Butoxy-azulen-6-ylmethyl)-phosphonsäure  
85) (4-Butoxy-azulen-6-ylmethyl)-phosphonsäurediethylester  
86) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-azulen-1,3,5-tricarbonsäure 1,3-diethylester-5-methylester  
15 87) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-hydroxycarbamoyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
88) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-mercpto-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
89) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-phosphono-azulen-1,3-dicarbonsäure-  
20 diethylester  
90) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-azulen-1,3,5-tricarbonsäure-1,3-diethylester  
91) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-(hydroxy-isopropyl-phosphinoyl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
25 92) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-(formyl-hydroxy-amino)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
93) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-(2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
94) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-[(hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-  
30 azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

95) 5-(Diethoxy-phosphoryl)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

96) 5-(Diethoxy-phosphoryl)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

5 97) 5-Hydroxycarbamoyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester

98) 5-Mercapto-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester

100) 3-Butyl-azulen-1,5-dicarbonsäure1-ethylester 5-methylester

101) 3-Butyl-5-hydroxycarbamoyl-azulen-1-carbonsäureethylester

102) 3-Butyl-5-mercaptop-azulen-1-carbonsäureethylester

10 103) 3-Pentyl-azulen-1,5-dicarbonsäure1-ethylester 5-methylester

104) 5-Hydroxycarbamoyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester

105) 5-Mercapto-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester

106) 3-Hexyl-azulen-1,5-dicarbonsäure1-ethylester 5-methylester

107) 3-Hexyl-5-hydroxycarbamoyl-azulen-1-carbonsäureethylester

15 108) 3-Hexyl-5-mercaptop-azulen-1-carbonsäureethylester

109) 3-Isobutyl-azulen-1,5-dicarbonsäure1-ethylester 5-methylester

110) 5-Hydroxycarbamoyl-3-isobutyl-azulen-1-carbonsäureethylester

111) 3-Isobutyl-5-mercaptop-azulen-1-carbonsäureethylester

112) 3-(3-Methyl-butyl)-azulen-1,5-dicarbonsäure1-ethylester 5-methylester

20 113) 5-Hydroxycarbamoyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

114) 5-Mercapto-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

115) 3-Propyl-azulen-5-carbonsäuremethylester

116) 3-Propyl-azulen-5-carbonsäurehydroxyamide

117) 3-Propyl-azulen-5-thiol

25 118) 3-Butyl-azulen-5-carbonsäuremethylester

119) 3-Butyl-azulen-5-carbonsäurehydroxyamide

120) 3-Butyl-azulen-5-thiol

121) 3-Pentyl-azulen-5-carbonsäuremethylester

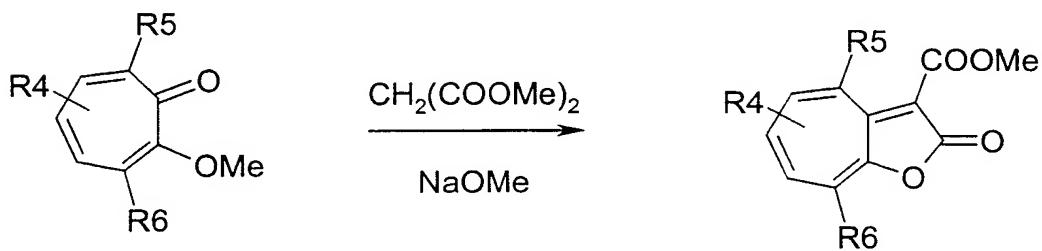
122) 3-Pentyl-azulen-5-carbonsäurehydroxyamide

30 123) 3-Pentyl-azulen-5-thiol

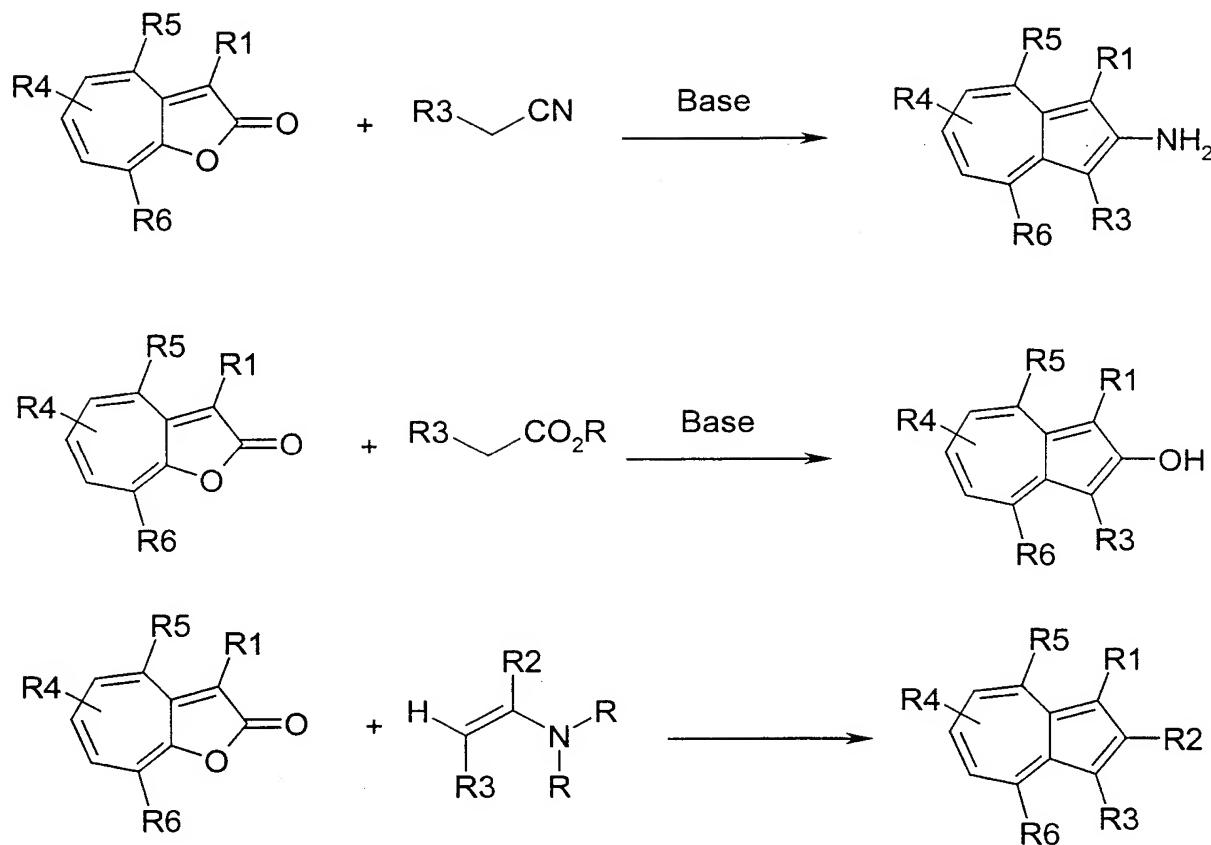
124) 3-Hexyl-azulen-5-carbonsäuremethylester

125) 3-Hexyl-azulen-5-carbonsäurehydroxyamide  
 126) 3-Hexyl-azulen-5-thiol  
 127) 3-Isobutyl-azulen-5-carbonsäuremethylester  
 128) 3-Isobutyl-azulen-5-carbonsäurehydroxyamide  
 5 129) 3-Isobutyl-azulen-5-thiol  
 130) 3-(3-Methyl-butyl)-azulen-5-carbonsäuremethylester  
 131) 3-(3-Methyl-butyl)-azulen-5-carbonsäurehydroxyamide  
 132) 3-(3-Methyl-butyl)-azulen-5-thiol

10 Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. II in denen die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> die angegebene Bedeutung haben können nach an sich literaturbekannten Verfahren dargestellt werden (siehe K.-P. Zeller „Azulene“ in Methoden der organischen Chemie (Houben - Weyl), Band V/2c, Seite 127).  
 Z. B. werden solche Verbindungen aus entsprechend substituierten Troponen (Siehe zur  
 15 Synthese: T. Asao, M. Oda, „Tropone, Tropolone und deren Derivate“ in Methoden der organischen Chemie (Houben -Weyl), Band V/2c Seite 710) erhalten. (siehe z. B.: T. Nozoe, H. Takeshita, K. Tajiri; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **56**, 3679 und darin zitierte Literatur)



Die so erhaltenen 2H-Cyclohepta [b] furan-2-one lassen sich mit aktiven Methylenkomponenten (z. B. Essigsäurederivaten (T. Nozoe, K. Takase, T. Nakazawa, S. Sugita, 25 *Bull. Chem. Soc Jap.* **1974**, 1750 und dort zitierte Literatur) oder Enaminen (z. B. M. Yasunami, A. Chen, P. W. Wang, K. Takase, *Chem. Lett.* **1980**, 579)) zu den entsprechenden Azulenen umsetzen.



5 Die so erhaltenen Aminoazulene können nach an sich bekannten Verfahren zu verschiedenen Azulenderivaten in denen die Reste R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> die angegebene Bedeutung haben umgesetzt werden. Beispielsweise kann nach Nitrosierung die Aminogruppe durch Halogen ersetzt werden (z. B.: T. Nozoe, S. Seto, S. Matsumura, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1962, 1990). Auch die gezeigten Hydroxyderivate in denen Die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub>-R<sub>6</sub> die angegebene Bedeutung haben, sind vielseitige Ausgangsstoffe. Sie reagieren nach Methylierung z. B. mit Grignard-Verbindungen zu den entsprechenden alkylierten Produkten (D. Balschukat, E. V. Dehmlow, *Chem. Ber.* 1986, 2272).

10

Die folgenden Beispiele legen die Erfindung exemplarisch dar:

**Beispiel 1**

2-Amino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

5

Die Synthese von 2-Amino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethyl-ester ist literaturbekannt (Dehmlow, Eckehard V.; Balschukat, Dietmar; Schmidt, Peter P.; Groening, Carsten; *Chem.Ber.*; 1986; 2956). 0.1g 2-Amino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester werden in 3 ml Ethanol gelöst und 0.29 ml 2N NaOH zugegeben. Es wird 30 min. bei 60 °C gehalten. Nach Verdünnen mit Wasser wird mit 2N Schwefelsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 85 mg (91.9%) der Carbonsäure.

10

Schmp.: 215-217 °C

**Beispiel 2**

2-Amino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuremonoethylester

20

85 mg 2-Amino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester werden 3 ml Ethanol und 3 ml Wasser gelöst und 0.369 ml 2 N Natronlauge zugegeben. Es wird 8 h am Rückfluß gehalten und der Ansatz anschließend auf verdünnte Schwefelsäure gegossen. Es wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 34 mg (43%) der Dicarbonsäuremonoethylester.

Schmp.: 149-150 °C

25

**Beispiel 3**

2-Amino-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

150 mg 2-Amino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester werden in 2  
5 ml THF gelöst und auf 45 °C erwärmt. Dann werden 70.4 mg Carbonyldiimidazol  
portionsweise zugegeben. Es wird 30 min. bei 45 °C gerührt, wobei sich ein  
Niederschlag bildet. Es wird mit 2 ml THF verdünnt, 31 mg Hydroxylaminhydrochlorid  
zugegeben und 16 h am Rückfluß gehalten. Das ausgefallene Produkt wird mit Ethanol  
versetzt erwärmt und heiß abgesaugt. Man erhält 48 mg (31%) 2-Amino-6-hydroxy-  
10 carbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester.

Schmp.: 195-197 °C

**Beispiel 4**

15 2-Acetylamino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

1) 2-Diacetylamino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

1.5 g 2-Amino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester werden in  
20 5 ml Acetanhydrid gelöst und 3h bei 145°C gerührt und einrotiert. Das Acetanhydrid  
wird abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1.5 g 2-  
Diacetylamino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester (82%).  
Schmp.: 123-125 °C

25 2) 2-Acetylamino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

300 mg 2-Diacetylamino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
werden in 9 ml Ethanol gelöst und 0.66 ml 2N Natronlauge zugegeben. Es wird 40 min.  
bei 60 °C gerührt und einrotiert. Das Rohprodukt wird mit Essigester gewaschen und in  
30 Wasser aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene

Produkt wird in Essigester gelöst, über Natriumsulfat getrocknet und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 153 mg der Monoacetylverbindung (60%).

Schmp.: 218-221 °C

5

### Beispiel 5

2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

10 130 mg 2-Acetylamino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester werden in 5 ml THF gelöst und auf 45 °C erwärmt. Dann werden 60 mg Carbonyl-diimidazol portionsweise zugegeben und 30 min. bei 45 °C gerührt. Es wird eine Spatelspitze Dimethylaminopyridin und 36 mg Hydroxylaminhydrochlorid zugegeben und 16 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit  
15 Ether gewaschen. Das Produkt wird mittels Reversed Phase Chromatographie an einer RP 18 Säule gereinigt (Laufmittel: Methanol/Wasser 70/30). Man erhält 12.8 mg (10%) der gewünschten Verbindung.

Schmp.: 197-199 °C

20

### Beispiel 6

2-Amino-6-(1-ethoxycarbonyl-2-oxo-2-ureido-ethyl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

25 Die Synthese von 6-(Bis-ethoxycarbonyl-methyl)-2-diacetylamino-azulene-1,3-dicarbonsäurediethylester ist literaturbekannt (Dehmlow, Eckehard V.; Balschukat, Dietmar; Schmidt, Peter P.; Groening, Carsten; *Chem.Ber.* 119, 1986, 2956-2962). 233 mg dieser Verbindung und 40 mg Harnstoff werden zu einer Lösung aus 20 mg Natrium in 3 ml Ethanol gegeben und 4h am Rückfluß gehalten. Das ausgefallene Produkt wird  
30 abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Es wurde in warmem Wasser gelöst und mit 6 N Salzsäure auf pH 1 gebracht. Die ausgefallene Substanz wurde abgesaugt und mit

Ethanol und Isohexan gewaschen. Man erhält 53 mg (26%) 2-Amino-6-(1-ethoxy-carbonyl-2-oxo-2-ureido-ethyl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester.

Schmp.: 226-228 °C

5

### Beispiel 7

2-Amino-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

10 900 mg Kalium-*tert*-butylat werden bei 30 °C in 10 ml *tert* -Butanol gelöst, nach 5 min. 1.1g *tert* -Butylcyanoacetat zugegeben und weitere 30 min bei 30 °C gerührt. Dann werden 500 mg 2-Chlortropolon zugegeben und 3 h gerührt. Die Lösung wird eingeengt, mit Ether verdünnt, mit Wasser gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält ein braunschwarzes Öl, das mittels Flashchromatographie (Heptan/Essigester 8/1) gereinigt wird. Dies ergibt 800 mg 2-Amino-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (67%).

15

Schmp.: 104-107 °C

20

### Beispiel 8

Bei Durchführung obiger Reaktion in Ethanol wird neben dem erwünschten Produkt auch 2-Amino-azulen-1,3-dicarbonsäure-*tert*-butyl-ethylester erhalten.

25 Schmp.: 90-92 C

30

**Beispiel 9****2-Amino-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester**

5 500 mg 2-Amino-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester werden in 10 ml Chloroform gelöst, mit 200 mg Brom versetzt und 123 mg Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Die Reaktion wird 3d bei RT gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhält 280 mg (46%)  
10 des gewünschten Produktes.

Schmp.: 193 °C

**Beispiel 10****2-Diacetylamino-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester**

15 250 mg 2-Amino-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester werden in 1 ml Acetanhydrid gelöst und 15 h am Rückfluß gehalten. Das Acetanhydrid wird am Vakuum entfernt und das Produkt mit Heptan gewaschen. Man erhält 185 mg (62%) 2-Diacetylamino-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester  
20

Schmp.: 175-178 °C

**Beispiel 11****6-(Bis-*tert*-butoxycarbonyl-methyl)-2-diacetylamino-azulene-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester**

Zu einer Lösung von 362 mg Kalium- *tert*-butylat in 10 ml *tert*-Butanol wird bei 35 °C 1.4 ml Malonsäuredi- *tert*-butylester zugetropft, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt. Nach 20 min. Rühren bei 35 °C wird eine Lösung von 500 mg 2-Diacetylamino-6-  
30 bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester in 8 ml *tert*-Butanol zugetropft und 20 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit Wasser verdünnt und mit 2N Schwefelsäure

auf pH 1 gebracht. Es wird mit Methylenechlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und i. V. vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Heptan/Essigester 3:1) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt und die monoacetylierte Verbindung im Verhältnis  
5 1:1 . 490 mg (78%)

Schmp.: 90-92 °C

### Beispiel 12

10 Periphere humane Leukozyten werden mit LPS über 22 Std. inkubiert. Der Kulturerstand wird mit einem TNF $\alpha$  spezifischen Enzym-Immuno-Assay untersucht. Durch Vergleich der für die Messproben erhaltenen TNF $\alpha$ -Konzentrationen mit den ungehemmten Proben wird die prozentuale Hemmung für die einzelne Probe berechnet. Aus der Konzentrationsabhängigkeit der Hemmwerte werden rechnerisch die IC<sub>50</sub>-Werte  
15 bestimmt.

Der IC<sub>50</sub>-Wert lässt sich wie folgt ermitteln:

$$v = v_0 / (1 + [I] / IC_{50})$$

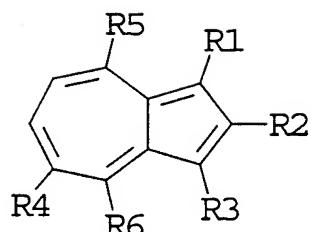
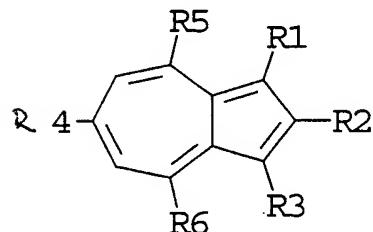
20  $v$  = Anfangsgeschwindigkeit  
 $V_0$  = Anfangsgeschwindigkeit ohne Inhibitor  
[I] = Inhibitorkonzentration

Die IC<sub>50</sub>-Werte, der in den Beispielen beschriebenen Substanzen gegen TNF- $\alpha$  finden sich in der folgenden Tabelle:

Beispiel	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
1	0.16
2	10.5
3	0.001
4	4.1
5	0.02
6	15.0
7	2.8
8	8.0
9	2.3
10	0.5
11	4.2

**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der Formel I bzw. II



5

in der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> einzeln oder unabhängig voneinander

10 Wasserstoff, Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest mit 1-15 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrfach substituiert sein kann, eine Alkoxy-, Alkylamino-, Di-Alkylamino-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkenyloxy-, Alkenylmercapto-, Alkinyloxy-, Alkinylmercapto-, Alkylcarbonylamino-, Di-N-

15 Alkylcarbonylamino-, Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkyloxycarbonylalkyl, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxycarbonylalkyl-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azidogruppe, Phenyl, oder Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig voneinander

20 substituiert sein kann, einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem bedeuten,

R<sub>4</sub> im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formel I

25 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CH(OR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, CH(SR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub>, C(O)R<sub>10</sub>,

im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formel II

$R_7$ ,  $(CH_2)_nCH_2R_7$ ,  $(CH_2)_nCHR_7R_8$ ,  $CH(OR_8)R_7$ ,  $CH(SR_8)R_7$ ,  $NR_9R_{10}$ ,  $OR_{10}$ ,  $SR_{10}$ ,  
 $C(O)R_{10}$ ,

5

$n =$  die Zahl 0 oder 1

$R_5$  und  $R_6$  einzeln und unabhängig voneinander

Wasserstoff, ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter

10 aliphatischer Rest mit 1-15 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrfach substituiert sein kann, eine Alkoxy-, Alkylamino-, Di-Alkylamino-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkenyloxy-, Alkenylmercapto-, Alkinyloxy-, Alkinylmercapto-, Alkylcarbonylamino-, Di-Alkylcarbonylamino-, Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl-,  
15 Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkyloxycarbonylalkyl, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxycarbonylalkyl-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azidogruppe, Phenyl, oder Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig voneinander substituiert sein kann, einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder  
20 ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem,

$R_7$ ,

Carboxyl-, Carboxoureido-, Alkoxycarbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxy-  
carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyl-  
25 oxycarbonylalkyl-, *N*-Hydroxyaminocarbonyl-, *N*-Alkoxyaminocarbonyl-, *N*-Alkyl-*N*-  
Hydroxyaminocarbonyl-, *N*-Alkyl-*N*-Alkoxyaminocarbonyl-, Mercapto-,  
Alkylmercapto-, Phenylmercapto-, Pyridylmercapto, Halogen-, Dihydroxyboryl-, Di-  
Alkoxyboryl-, Sulfonsäure-, Phosphonsäure-, Barbitursäure-,

30  $R_8$

Wasserstoff, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Thiophenyl-,  
Alkoxycarbonyl-,

und

R<sub>9</sub>

5 Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, Alkyl bedeutet,

und

R<sub>10</sub>

Wasserstoff, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxycarbonyl-,  
Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxy-

10 carbonylalkyl-, N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-Alkoxyaminocarbonyl-, N-Alkyl-N-  
Hydroxyaminocarbonyl-, N-Alkyl-N-Alkoxyaminocarbonyl- bedeutet

wobei mindestens einer der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> oder R<sub>6</sub> ungleich Wasserstoff sein muß,  
sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, Racemate und  
physiologisch verträglichen Salze oder Ester und Substanzen, die *in vivo* zu

15 Verbindungen der Formel I bzw. II hydrolysiert oder metabolisiert werden.

2. Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe

2-Amino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

2-Amino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuremonoethylester

20 2-Amino-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

2-Acetylamino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

2-Amino-6-(1-ethoxycarbonyl-2-oxo-2-ureido-ethyl)-azulen-1,3-dicarbonsäure-  
diethylester

25 2-Amino-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

2-Amino-azulen-1,3-dicarbonsäure-*tert*-butyl-ethylester

2-Amino-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

2-Diacetylamino-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

6-(Bis-*tert*-butoxycarbonyl-methyl)-2-diacetylamino-azulene-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-

30 butylester

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, Racemate und physiologisch verträglichen Salze oder Ester.

3. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I bzw.  
5 II, gemäß Anspruch 1 oder 2 neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 3 oder 4 zur Herstellung von Arzneimittelformulierungen mit Metalloprotein-inhibierender Wirkung.  
10
5. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Arzneimittel gemäß Anspruch 3 enthält.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 98/03887

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 6 C07C229/50 C07C233/52 C07C233/91 C07C237/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	E. V. DEHMLOW ET AL: "Azuleno(6,5-d)isoxazole: Derivate eines neuartigen Ringsystems" CHEMISCHE BERICHTE, vol. 119, no. 10, 1986, pages 2956-2962, XP002046469 cited in the application see page 2956 - page 2957; examples 2,14 ---	1
X	T. NOZOE ET AL : "The synthesis of 5- and 6-aminoazulene derivatives from 5- and 6-acetylazulene derivatives" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN., vol. 39, no. 9, 1966, pages 1948-1951, XP002084932 TOKYO JP see page 1949 ---	1
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

19 November 1998

04/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 98/03887.

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	T. NOZOE ET AL : "The diazotization of 2-aminoazulene derivatives. The formation of 2-diazo-2,6-azulenoquinone derivatives" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN., vol. 47, no. 6, 1974, pages 1471-1476, XP002084933 TOKYO JP see page 1472; examples 4A,4B,18 ---	1
X	T. NOZOE ET AL : "Unusual reactions of guaiazulene with N-bromosuccinimide and synthesis of variously functionalized azulenes using these reactions" COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS., vol. 56, 1991, pages 991-1010, XP002084934 PRAGUE CS see page 994 - page 995 ---	1
X	K. HAFNER ET AL : "Zur Kenntnis der Azulene, XI. Nucleophile Substitution halogenierter Azulene" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE., vol. 656, 1962, pages 24-33, XP002084935 WEINHEIM DE see page 27; examples 1B,1D ---	1
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002084936 siehe BRN=2156275 & J. CHIN. CHEM. SOC., 1994, Bd. 41 Seiten 199-204 ---	1
X	M. TADA : "The anionoid substitution reaction of diethyl 2-acetamido-6-bromo-azulene-1,3-dicarboxyl ate" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN., vol. 39, no. 9, 1966, pages 1954-1961, XP002085058 TOKYO JP see page 1955 ---	1
A	DE 40 21 437 A (KOTOBUKI) 17 January 1991 see page 7; claims 1,12 ---	1,3,4
		-/--

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. .onal Application No

PCT/EP 98/03887

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 69, no. 17, 21 October 1968 Columbus, Ohio, US; abstract no. 67389b, TETSUO NOZOE ET AL: "Triazolylazulene derivatives" page 6297; XP002046471 see abstract & JP 46 000000 A (SANKYO) 11 January 1968 -----	1-3
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, no. 12, 30 March 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 128342u, YUN SHAN LIN ET AL: "Acetylation of 2-amino-1,3-disubstituted azulenes" page 830; XP002046470 see abstract & HUAXUE, vol. 48, no. 4, 1990, pages 303-308, -----	1,2
P,A	DE 197 48 040 A (KOTOBUKI) 7 May 1998 see claims 1,5 -----	1,4,5

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/ep 98/03887

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: not applicable because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
see supplemental sheet  
FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP 98/03887

Claim No.: not applicable

The search revealed such a large number of especially relevant document, particularly in relation to the novelty, that it is not possible to produce a full International Search Report. The documents cited are to be viewed as a representative selection from the documents found, especially in relation to the object of the application which is shown by the examples.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/03887

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 4021437	A 17-01-1991	FR GB JP JP KR US	2649394 A 2233644 A, B 2709415 B 3188053 A 9602727 B 5081152 A	11-01-1991 16-01-1991 04-02-1998 16-08-1991 26-02-1996 14-01-1992
DE 19748040	A 07-05-1998	JP FR GB	10130217 A 2755438 A 2318789 A	19-05-1998 07-05-1998 06-05-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03887

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 6 C07C229/50 C07C233/52 C07C233/91 C07C237/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 6 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie <sup>3</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>E. V. DEHMLOW ET AL:          "Azuleno(6,5-d)isoxazole: Derivate eines          neuartigen Ringsystems"          CHEMISCHE BERICHTE,          Bd. 119, Nr. 10, 1986, Seiten 2956-2962,          XP002046469          in der Anmeldung erwähnt          siehe Seite 2956 - Seite 2957; Beispiele          2, 14</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- <sup>°</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
19. November 1998	04/12/1998
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Voyiazoglou, D

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03887

**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	T. NOZOE ET AL : "The synthesis of 5- and 6-aminoazulene derivatives from 5- and 6-acetylazulene derivatives" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN., Bd. 39, Nr. 9, 1966, Seiten 1948-1951, XP002084932 TOKYO JP siehe Seite 1949 ---	1
X	T. NOZOE ET AL : "The diazotization of 2-aminoazulene derivatives. The formation of 2-diazo-2,6-azulenoquinone derivatives" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN., Bd. 47, Nr. 6, 1974, Seiten 1471-1476, XP002084933 TOKYO JP siehe Seite 1472; Beispiele 4A,4B,18 ---	1
X	T. NOZOE ET AL : "Unusual reactions of guaiazulene with N-bromosuccinimide and synthesis of variously functionalized azulenes using these reactions" COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS., Bd. 56, 1991, Seiten 991-1010, XP002084934 PRAGUE CS siehe Seite 994 - Seite 995 ---	1
X	K. HAFNER ET AL : "Zur Kenntnis der Azulene, XI. Nucleophile Substitution halogenierter Azulene" LIEBIGS ANNÄLEN DER CHEMIE., Bd. 656, 1962, Seiten 24-33, XP002084935 WEINHEIM DE siehe Seite 27; Beispiele 1B,1D ---	1
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002084936 siehe BRN=2156275 & J. CHIN. CHEM. SOC., 1994, Bd. 41 Seiten 199-204 --- -/-	1

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03887

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie:	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	M. TADA : "The anionoid substitution reaction of diethyl 2-acetamido-6-bromo-azulene-1,3-dicarboxyl ate" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN., Bd. 39, Nr. 9, 1966, Seiten 1954-1961, XP002085058 TOKYO JP siehe Seite 1955 ---	1
A	DE 40 21 437 A (KOTOBUKI) 17. Januar 1991 siehe Seite 7; Ansprüche 1,12 ---	1,3,4
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 69, no. 17, 21. Oktober 1968 Columbus, Ohio, US; abstract no. 67389b, TETSUO NOZOE ET AL: "Triazolylazulene derivatives" Seite 6297; XP002046471 siehe Zusammenfassung & JP 46 000000 A (SANKYO) 11. Januar 1968 ---	1-3
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, no. 12, 30. März 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 128342u, YUN SHAN LIN ET AL: "Acetylation of 2-amino-1,3-disubstituted azulenes" Seite 830; XP002046470 siehe Zusammenfassung & HUAXUE, Bd. 48, Nr. 4, 1990, Seiten 303-308, ---	1,2
P,A	DE 197 48 040 A (KOTOBUKI) 7. Mai 1998 siehe Ansprüche 1,5 -----	1,4,5

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03887

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2.  Ansprüche Nr. **nicht zutreffend** weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3.  Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgeteilt.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Ansprüche Nr.: nicht zutreffend

Die Recherche hat eine so grosse Anzahl besonders relevanter Dokumente, speziell im Hinblick auf die Neuheit, offenbart, dass die Erstellung eines vollständigen Internationalen Recherchenberichtes nicht möglich ist. Die zitierten Dokumente sind als repräsentative Auswahl aus den gefundenen Dokumenten anzusehen, insbesondere unter Berücksichtigung im Hinblick auf den durch die Beispiele veranschaulichten Gegenstand vorliegender Anmeldung

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03887

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
DE 4021437 A	17-01-1991	FR	2649394 A		11-01-1991
		GB	2233644 A, B		16-01-1991
		JP	2709415 B		04-02-1998
		JP	3188053 A		16-08-1991
		KR	9602727 B		26-02-1996
		US	5081152 A		14-01-1992
<hr/>					
DE 19748040 A	07-05-1998	JP	10130217 A		19-05-1998
		FR	2755438 A		07-05-1998
		GB	2318789 A		06-05-1998
<hr/>					